



KOMBINOVANÉ STUDIE A JEJICH SPECIFIKA

MUDr. Jaroslava Rozprávková

Státní ústav pro kontrolu léčiv – Velký sál

7.11.2023

Obsah přednášky

- 🕒 Kombinovaná studie - definice
- 🕒 Legislativní rámec
- 🕒 Kombinované studie: SFZ doprovodné diagnostiky a KHLP
- 🕒 Stanovisko etické komise
- 🕒 Informovaný souhlas v kombinovaných studiích
- 🕒 Doporučení k podávané dokumentaci u žádosti o povolení SFZ CDx v kombinovaných studiích
- 🕒 Shrnutí



Kombinovaná studie - definice

Kombinovanou studií se v této prezentaci rozumí zároveň probíhající:

- **klinické hodnocení léčivého přípravku** (dále jen „**KHLP**“) dle požadavků Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 536/2014 ze dne 16. dubna 2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES (dále také „**CTR**“) a
- **studie funkční způsobilosti** (dále jen „**SFZ**“) dle požadavků Nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) 2017/746 ze dne 5. dubna 2017 o diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro a o zrušení směrnice 98/79/ES a rozhodnutí Komise 2010/227/EU (dále také „**IVDR**“).



Legislativní rámec – studie funkční způsobilosti

- 🕒 [Nařízení Evropského parlamentu a Rady \(EU\) 2017/746 ze dne 5. dubna 2017 o diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro a o zrušení směrnice 98/79/ES a rozhodnutí Komise 2010/227/EU a prováděcí pokyny](#)
 - 🕒 [Zákon č. 375/2022 Sb., o zdravotnických prostředcích a diagnostických zdravotnických prostředcích in vitro](#) (dále jako „zákon č. 375/2022“), účinný od 22. 12. 2022
 - 🕒 Zákon č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“)
-
- 🕒 [MDCG dokumenty](#) (metodické pokyny) – pouze doporučující
 - 🕒 **MDCG 2022-10 Q&A** on the interface between Regulation (EU) 536/2014 on clinical trials for medicinal products for human use (CTR) and Regulation (EU) 2017/746 on in vitro diagnostic medical devices (IVDR)

Legislativní rámec – klinické hodnocení léčivého přípravku

- ☉ [Nařízení Evropského parlamentu a Rady \(EU\) č. 536/2014 ze dne 16. dubna 2014 o klinických hodnoceních humánních léčivých přípravků a o zrušení směrnice 2001/20/ES](#)
- ☉ [Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů \(zákon o léčivech\) \(dále jen „zákon č. 378/2007“\)](#)



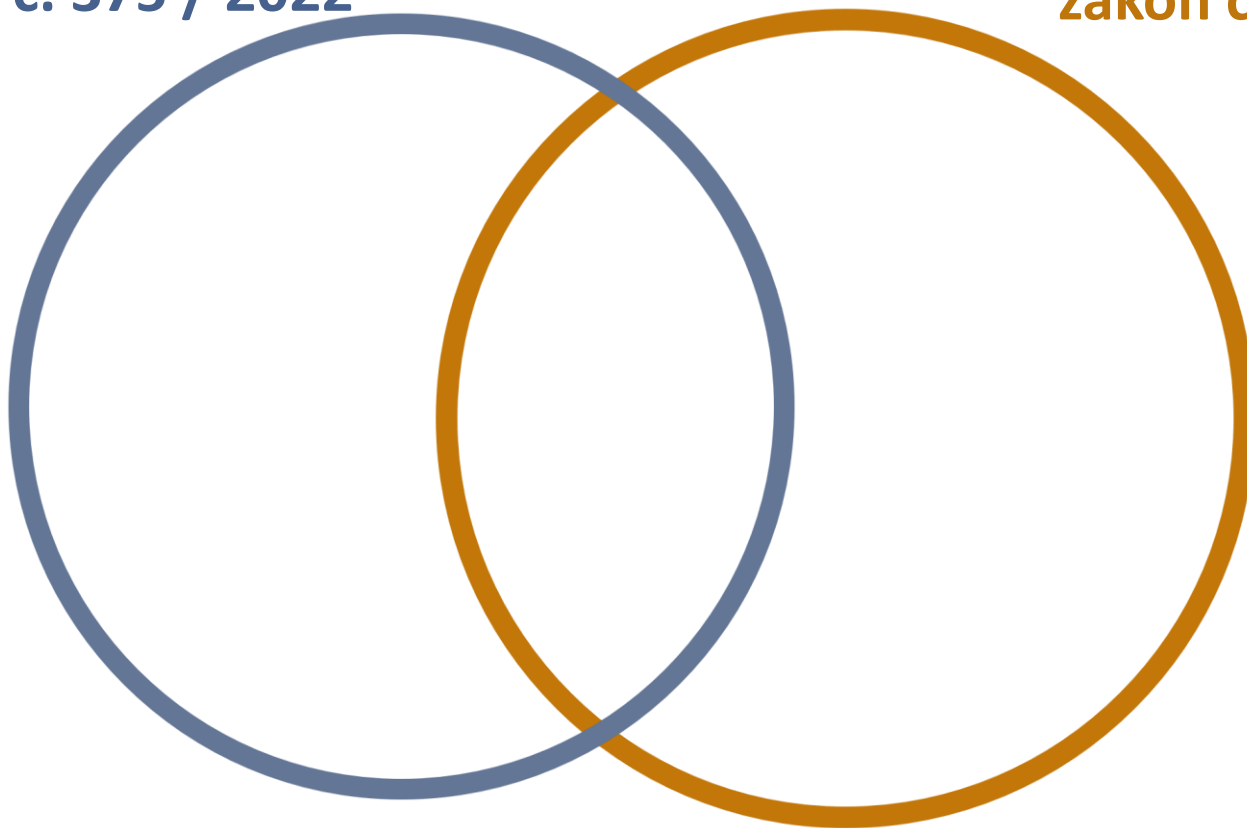
Legislativní rámec – kombinovaná studie

IVDR

zákon č. 375 / 2022

CTR

zákon č. 378 / 2007



Kombinované studie: SFZ doprovodné diagnostiky a KHLP

- 🕒 Naprostá většina podávaných studií jsou kombinované studie: studie funkční způsobilosti doprovodné diagnostiky (dále jen „CDx“) a KHLP
- 🕒 Studie na rozhraní IVDR / CTR a související vnitrostátní legislativy
- 🕒 **Odlišné požadavky** legislativy týkající se SFZ a KHLP
- 🕒 Odlišné žádosti: Žádost o povolení SFZ (čl. 66 IVDR), Žádost o povolení KHLP
- 🕒 2 různá rozhraní pro elektronické podání žádosti: Registr zdravotnických prostředků (dále jen „**RZPRO**“), Clinical Trials Information System (dále jen „**CTIS**“)
- 🕒 Odlišní postupy při posuzování žádosti
- 🕒 Odlišná požadovaná dokumentace
- 🕒 Změny SFZ a KHLP jsou změnami odlišných dokumentací (odlišná žádost, via RZPRO vs. via CTIS)

Stanovisko etické komise

- ☉ K žádosti o povolení SFZ s CDx je potřeba doložit stanovisko etické komise, která funguje v souladu se zákonem č. **375/2022 Sb.** (dále jen „EK“) – nestačí stanovisko EK, která funguje v souladu se zákonem č. 378/2007!
- ☉ Pouze „lokální“ EK – ustavuje poskytovatel zdravotních služeb (§12 odst. 1 zákona č. 375/2022 Sb.)
- ☉ Nezbytné pro každé místo SFZ (smlouva)
- ☉ Součást podávané dokumentace již **při předložení žádosti** o povolení SFZ / o povolení podstatné změny SFZ (§20 odst. 4 zákona č. 375/2022 Sb.)



Stanovisko etické komise

👁️ Žádost zadavatele o stanovisko etické komise – na SFZ (§14 odst. 2)

👁️ Některé povinné náležitosti stanoviska EK ke SFZ (§16 odst.3):

- **název SFZ (ne KHLP!)**
- **zadavatel SFZ (ne KHLP!)**
- **číslo protokolu** (číslo plánu SFZ (číslo plánu studie klinické funkce (CPSP= Clinical Performance Study Plan), příp. CIV-ID)(**ne KHLP!**)
- datum doručení žádosti
- **seznam míst** provádění SFZ, ke kterým se EK vyjádřila a nad kterými vykonává dohled
- seznam členů EK a údaj o jejich odbornosti
- seznam a identifikace hodnocených dokumentů
- **záznam o výsledku hlasování**
- výrok zda EK vyjadřuje **souhlas či nesouhlas s SFZ** a jeho odůvodnění
- datum vydání stanoviska, podpis

👁️ Legislativa (zákon č. 375/2022)

Hodnocená dokumentace EK zřízené dle zákona č. 375/2022

👁 Verze dokumentace podaná s žádostí o povolení SFZ na SÚKL - KHZP musí odpovídat verzím dokumentace, která byla posouzena EK

👁 Schváleno / Vzato na vědomí

👁 VERZE, DATUM

- **Plán studie funkční způsobilosti (CPSP)**
- **Brožura zkoušejícího SFZ**
- **Informovaný souhlas** v českém jazyce
- **Synopse** v českém jazyce

👁 Změna dokumentace:

- na základě připomínek SÚKLu
 - » nové stanovisko EK a následné (ne)povolení SFZ SÚKLe
- podstatná změna: nové stanovisko EK a následné (ne)povolení změny SÚKLe
- nepodstatná změna: povinnost zadavatele neprodleně informovat EK a SÚKL (§17 zákona č. 375/2022)

Usnášeníschopnost etické komise

🕒 Etická komise na jednání je složena **nejméně z 5 členů**:

- **Alespoň 1** musí být osobou **bez zdravotnického vzdělání a bez odborné vědecké kvalifikace v oblasti zdravotnictví**
 - **Minimálně 4** musí mít vzdělání **lékaře, zubního lékaře, farmaceuta** nebo **nelékařského zdravotnického pracovníka** podle jiného právního předpisu upravujícího způsobilost k výkonu zdravotnického pracovníka
 - **Alespoň 1** z členů se **zdravotnickým vzděláním** musí být osobou, která **není v pracovním poměru, jiném obdobném pracovněprávním vztahu nebo v jiném závislém postavení k poskytovateli zdravotních služeb**, který etickou komisi ustavuje nebo který provozuje zdravotnické zařízení, v němž bude navrhovaná SFZ probíhat
- je-li **zkoušející** v příslušné SFZ současně členem etické komise, **je vyloučen** z projednávání žádosti

Informovaný souhlas v kombinovaných studiích



☞ Informovaný souhlas – strategie zadavatele:

- a) informovaný souhlas zvlášť pro SFZ a pro KHLP (**doporučeno**)
- b) společný informovaný souhlas (**název, číslo protokolu, zadavatel i SFZ!**)

☞ Vždy nutno **splnit požadavky IVDR (čl. 59 IVDR)**


- poskytnuté informace musí:
 - umožnit subjektu nebo jeho zákonně ustanovenému zástupci porozumět:
 - » **povaze, cílům, přínosům, dopadům, rizikům a obtížím** spojeným se studií funkční způsobilosti,
 - » právům subjektu a zárukám týkajícím se jeho ochrany, zejména **právu odmítnout účast a právu kdykoliv od studie funkční způsobilosti odstoupit**, aniž by tím došel jakékoliv újmy a aniž by byl povinen poskytnout jakékoliv odůvodnění,
 - » **podmínkám**, za jakých má studie funkční způsobilosti proběhnout, včetně **předpokládané doby účasti** subjektu ve studii funkční způsobilosti, a
 - » případným alternativním možnostem léčby, včetně následných opatření, pokud subjekt ve studii funkční způsobilosti nepokračuje;



Informovaný souhlas v kombinovaných studiích



- Poskytnuté informace musí (**čl. 59 IVDR** - pokračování):
 - být **komplexní, stručné, jasné, relevantní a srozumitelné** subjektu nebo jeho zákonně ustanovenému zástupci;
 - být poskytnuty během předchozího pohovoru se členem zkoušejícího týmu, který je náležitě kvalifikovaný podle vnitrostátních právních předpisů
 - obsahovat informace o příslušném **systemu náhrady škody** podle článku 65;
 - obsahovat **celounijní jedinečné identifikační číslo** studie funkční způsobilosti podle čl. 66 odst. 1 a informace o **dostupnosti výsledků studie funkční způsobilosti** v souladu s odstavcem 6 tohoto článku

 Subjekt je informován o tom, že v elektronickém systému týkajícím se studií funkční způsobilosti podle článku 69 bude v souladu s čl. 73 odst. 5 **zveřejněna zpráva o studii funkční způsobilosti a shrnutí v podobě srozumitelné určenému uživateli**, a to bez ohledu na výsledek studie funkční způsobilosti, a **v rámci možnosti je také informován, jakmile je tato zpráva a shrnutí k dispozici**.

Doporučení k podávané dokumentaci u žádosti o povolení SFZ CDx v kombinovaných studiích

- 👁️ **Plná moc** – pro studii funkční způsobilosti (nestačí pro KHLP)
- 👁️ Údaje v žádosti musí odpovídat údajům v dokumentaci (údaje o zadavateli, zmocněnci dle čl. 58 odst. 4 IVDR, názvu SFZ, číslo protokolu SFZ...)
- 👁️ Formulář žádosti **dle požadavků IVDR** (příloha XIV, kapitola 1, odst. 1)
- 👁️ **Odlišná dokumentace** pro SFZ a KHLP, vést odděleně
- 👁️ **Podávaná dokumentace odpovídající IVDR** - příloze XIV a XIII IVDR (z hlediska CDx, ne léčiva!)
 - např. kritéria pro zařazení do SFZ, kritéria pro vyřazení ze SFZ a ne KHLP
 - minimalizace odkazů na protokol klinického hodnocení léčiva

Doporučení k podávané dokumentaci u žádosti o povolení SFZ CDx v kombinovaných studiích

🕒 Průvodní dopis: **seznam míst** (nejen poskytovatelé zdravotních služeb a jejich zkušející, ale i laboratoře a jejich zkušející)

🕒 **Pojištění i dle zákona č. 375/2022 (příp. IVDR)**, pojištění pouze dle zákona č. 378/2007 není akceptovatelné

🕒 Místo

- nejen poskytovatel zdravotních služeb, ale **i laboratoř (certifikát o akreditaci laboratoře)**

🕒 Zkušející

- nejen u poskytovatele zdravotních služeb (životopis, GCP), ale **i v laboratoři** (často centrální laboratoř v zahraničí, příp. několik centrálních laboratoří v zahraničí)
- **hlavní zkušející v centrální laboratoři** (životopis, GCP)

Shrnutí

- 🕒 Studie na rozhraní dvou nařízení a související vnitrostátní legislativy
- 🕒 Vyplnit formulář žádosti o povolení SFZ pečlivě – v souladu s podávanou dokumentací
- 🕒 Dokumentace k žádosti o povolení SFZ musí odpovídat požadavkům IVDR (příloha XIV IVDR)
- 🕒 Stanovisko etické komise, pojištění v souladu se zákonem č. 375/2022
- 🕒 Plné moci v souladu se správním řádem (§33) pro SFZ

Kontakt:

MUDr. Jaroslava Rozprávková

Inspektor oddělení klinického hodnocení ZP

Sekce regulace zdravotnických prostředků

SÚKL

tel.: +420 272 185 304

e-mail: Jaroslava.Rozpravkova@sukl.cz



Děkujeme za pozornost.

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: posta@sukl.cz